






## EFFECT CONTINUOUS MEDICINAL COMPOSITION

**Patent number:** JP58079916  
**Publication date:** 1983-05-13  
**Inventor:** TOOMASU KITSUSERU; RAINHARUTO  
BERUGAUERU  
**Applicant:** SANDOZ AG  
**Classification:**  
- **international:** A61K9/00  
- **european:** A61K9/00M18D; A61M31/00D  
**Application number:** JP19820184421 19821019  
**Priority number(s):** GB19810031586 19811020

### Also published as:

|   |                |
|---|----------------|
|  | GB2108841 (A)  |
|  | FR2514642 (A1) |
|  | DE3237945 (A1) |
|  | CH653550 (A5)  |
|  | IT1189394 (B)  |

Abstract not available for JP58079916

Abstract of corresponding document: **GB2108841**

The present invention provides a sustained release buccal pharmaceutical composition comprising i) a non-adhesive water-soluble or -disintegrable layer ii) an adhesive layer capable of adhering to the mucous-membrane of the mouth, and iii) a medicament in at least one of said layers characterised in that the outer surface of the adhesive layer is conformable or conforms to the mucous membrane of the mouth. Visual identification means (e.g. colouring) may be present in one of the layers.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—79916

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 9/00

識別記号

庁内整理番号  
7057—4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)5月13日

発明の数 3  
審査請求 未請求

(全 8 頁)

⑭ 持効性医薬組成物

⑮ 特 願 昭57—184421

⑯ 出 願 昭57(1982)10月19日

優先権主張 ⑰ 1981年10月20日 ⑱ イギリス  
(GB) ⑲ 8131586⑳ 発 明 者 トーマス・キツセル  
ドイツ連邦共和国デー—7801  
エーレンキルヘン1フエデレル  
ベーク10番㉑ 発 明 者 ラインハルト・ベルガウエル  
スイス国ツエーハー—1231コー  
シユ—ジユネーブ・シヤメ・デ  
ユ・コーシユ4番㉒ 出 願 人 サンド・アクチエンゲゼルシャ  
フト  
スイス国バーゼル(番地の表示  
なし)

㉓ 代 理 人 弁理士 青山葆 外1名

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

持効性医薬組成物

## 2. 特許請求の範囲

1. i) 非粘着性で水可溶性または崩壊性の層、 ii) 口の粘膜に粘着可能な粘着層、および iii) 上記両層の少なくとも一つに含まれる薬剤から成り、粘着層の外表面が当該組成物を適用する口の粘膜面の形状に適合できることを特徴とする持効性医薬組成物。

2. 粘着層の外表面が内方へ凹面であるように形成されていて、歯ぐきの外表面に適合する上記第1項の医薬組成物。

3. 非粘着層の外表面が外方に凸面である上記第1または2項の医薬組成物。

4. i) 非粘着性で水可溶性または崩壊性の層、 ii) 口の粘膜に粘着可能な粘着層、および iii) 上記両層の少なくとも一つに含まれる薬剤から成り、粘着層または非粘着層の視覚的同定手段によつて特徴づけられる持効性パツカル医薬組成物。

(1)

5. 粘着層が非粘着層とは異なる色に着色されている上記第1～4項のいずれかの医薬組成物。

6. 医薬組成物が可撓性細片状である上記第1～5項のいずれかの医薬組成物。

7. 医薬組成物がフィルム細片状である上記第1～5項のいずれかの医薬組成物。

8. 医薬組成物が圧縮錠剤状である上記第1～5項のいずれかの医薬組成物。

9. i) 口内粘液との接触により湿潤して有孔となる非粘着性ポリマーフィルム層、 ii) 口の内側に粘着層、および iii) 上記両層の少なくとも一つに溶解または分散している薬剤を有することを特徴とするパツカル細片医薬組成物。

10. 非粘着層が口内で5～24時間で溶解可能である上記いずれかに記載の医薬組成物。

11. 非粘着層がセルロース誘導体から成る上記いずれかに記載の医薬組成物。

12. 非粘着層がメチルセルロースまたはエチルセルロースから成る上記いずれかに記載の医薬組成物。

(2)

1 3.非粘着層がヒドロキシプロピルセルロースから成る上記いずれかに記載の医薬組成物。

1 4.粘着層がナトリウムカルボキシメチルセルロースから成る上記いずれかに記載の医薬組成物。

1 5.薬剤が口内で局部的に活性である上記いずれかに記載の医薬組成物。

1 6.薬剤が全身的に活性である上記いずれかに記載の医薬組成物。

1 7.薬剤がビンドロールである上記第1～14項のいずれかに記載の医薬組成物。

1 8.薬剤がコデルゴクリンである上記第1～14項のいずれかに記載の医薬組成物。

1 9.薬剤がカルシウム拮抗物質である上記第1～14項のいずれかに記載の医薬組成物。

2 0.薬剤が4-(2,1,3-ベンゾオキサジ  
アゾール-4-イル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-ピリジン-3,5-カルボン酸ジエチルエステルである上記第19項記載の医薬組成物。

2 1.薬剤が4-(2,1,3-ベンゾオキサジ

(3)

一で連続的な放出をもたらすように設計されていて、薬剤の頻繁な投与の必要性を避けることができる。

口内粘膜に粘着するためのある種の持効性医薬組成物は公知である。薬剤が全身的に活性である場合には、口内粘膜を通じて血流に直接流入する。他方、薬剤は口内障害に対して局部的に活性であってもよい。すでに提案されているある種のバツカルバンディジ細片にあつては、該細片を口または歯ぐきの粘膜に付着させる感圧粘着層と薬剤貯蔵部が設けられている。該貯蔵部は、バツカル細片を口内側に適用すると、完全に不溶性であり且つ口粘液との接触により有孔とならないが、フィルムを通じて薬剤を浸透させるポリビニルアセートの如きポリマーから形成されたフィルム中にマイクロカプセル化状態で薬剤(例、分娩促進剤)を含有している。

しかし、これらの医薬組成物は構造上複雑であり、しばしば多種の薬剤の満足な放出と生体内利用効率特性を示さない。更に、薬剤貯蔵部は、フ

(5)

アゾール-4-イル)-1,4-ジヒドロ-5-メトキシカルボニル-2,6-ジメチル-3-ピリジン-カルボン酸イソプロピルエステルである上記第19項記載の医薬組成物。

2 2.薬剤が4-(2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-イル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-ピリジン-3,5-カルボン酸ジメチルエステルである上記第19項記載の医薬組成物。

2 3.非粘着層が厚さ0.1～5mmである上記いずれかに記載の医薬組成物。

2 4.非粘着層が厚さ0.2～1.7mmである上記いずれかに記載の医薬組成物。

2 5.粘着層が厚さ0.05～0.5mmである上記いずれかに記載の医薬組成物。

### 3.発明の詳細な説明

本発明は持効性医薬組成物、特に口内使用のための(即ち口の部分で使用するための)医薬組成物に関する。

持効性医薬組成物は長時間にわたって薬剤の均

(4)

イルム中の薬剤のわずかな部分のみを分配する傾向にある。

最近公開されたヨーロッパ特許公開第20777号および米国特許第4292999号には、平坦な上下面と2つの層(その一つは水可溶性または水崩壊性の非粘着層であり、粘膜に付着し水と接触して膨張する粘着層である)を有する圧縮錠剤状の持効性医薬組成物が提案されている。

かかる組成物は欠点を有し、例えば特に錠剤が長時間にわたって満足な持効作用を与えるために、多量の薬剤を導入するのに十分な大きさのものである場合、該錠剤は口内粘膜に確実に固定しない。更に、錠剤は口内粘膜に固定されると、不快感を引き起こす。更に、非粘着層と粘着層を視覚的に区別する方法がなく、実用上不便である。

薬剤のバツカル投与の多くの系について徹底的に試験した結果、興味ある放出性質を有し、簡単な構造をしており、広範な用途に適するバツカル医薬組成物が製造された。

本発明の一面においては、1)非粘着性で水可溶

(6)

性または崩壊性の層、ii)口の粘膜に粘着可能な粘着層、およびiii)上記両層の少なくとも一つに含まれる薬剤から成り、粘着層の外表面が当該組成物を適用する口の粘膜面の形状に適合できることを特徴とする持効性パツカル医薬組成物を提供する。

本発明の他の面では、i)非粘着性で水可溶性または崩壊性の層、ii)口の粘膜に粘着可能な粘着層、およびiii)上記両層の少なくとも一つに含まれる薬剤から成り、粘着層または非粘着層の視覚的同定手段によつて特徴づけられる持効性パツカル医薬組成物を提供する。

粘着層の外表面は歯ぐきの外表面に適合するように内方に凹面であるよう形成されていることが有利である。非粘着層の外表面は外方に凸面であることが好ましい。

彎曲の正確な半径は、本発明による医薬組成物を適用する粘膜に従つて変化する。本発明の医薬組成物は、上部大臼歯付近の歯ぐきの内面に適用することが好ましい。粘着層は、非粘着層とは異なる色に着色することによつて同定することが適

(7)

非粘着層は適当なポリマー（例、アクリル系ポリマーおよびコポリマー、親水性ビニルポリマー、多糖類など）から形成されてよい。

非粘着層はセルロース誘導体から形成されることが適当であり、これは常套手段（例、電子顕微鏡検査）によつて測定されるような有孔フィルムを適切に形成することができる。かかるセルロース誘導体には、メチルセルロース（例、商品名「Methocel」）、エチルセルロース（例、商品名「Ethocel」）、好ましくはヒドロキシプロピルセルロース（例、商品名「Klucel」）が含まれる。

好ましいヒドロキシプロピルセルロースポリマーは、アルカリセルロースとプロピレンオキサイドを反応させることによつて製造されるものであり（例、Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 15, Supplement 1 973の307頁以降参照）、2%水溶液濃度でブックフィールド粘度4000～6500を有している。

必要であれば、フィルムは、口の中で容易に曲げ適合させるための適当な可撓性とたわみ性のフ

(9)

当である。

医薬組成物はヨーロッパ特許公開第20777号および米国特許第4292999号に述べられているのと同様にして配合しくよく、その内容を参考のために導入しておく。医薬組成物は粒状物を成形ダイス中で圧縮して、適切な曲面を有する錠剤を製することによつて製造することが好ましい。他方、医薬組成物は可撓性フィルム細片状態であることも好ましい。

特に適切なパツカル医薬組成物はパツカル細片医薬組成物であることが判明し、これはi)口内粘液との接触により湿潤して有孔となる非粘着性ポリマーフィルム層、ii)口の内側に粘着可能な粘着層、およびiii)上記両層の少なくとも一つに溶解または分散している薬剤から成る。

非粘着層の成分、特にポリマーは、徐々に溶解しあまりにも速かに溶解しないように都合よく選定すべきである。さもなければ、満足な持効性作用が得られない。非粘着層は5～24時間にわたつて溶解することが望ましい。

(8)

フィルムを与え、且つ薬剤の満足な放出をもたらすように、約5～30重量%の濃度で軟化剤（例、親水性軟化剤）を含有してよい。適切な軟化剤は、ポリエチレングリコール（MW100～500）またはトリアセチンの如きグリセリントリアセテートである。

当然に、本発明医薬組成物には、得られた組成物が崩壊性であり、溶解性でありまたは口内粘液との接触により湿潤して多孔となる限りにおいては、他の種類のポリマーや付形剤を含有することができる。

粘着層には許容される粘着剤であればいずれも使用することができ、適切な粘着剤は適当に水溶性であるセルロースガム（例、ナトリウムカルボキシメチルセルロース）である。

いずれの薬剤も使用することができ、口腔粘膜に充分に安定である形態で薬剤を使用することが好ましい。例えば、本発明の医薬組成物では、薬剤は若干酸性の条件（例、pH 5.8）に安定でなければならぬことが判明した。

(10)

本発明の医薬組成物を適切な大きさであるように調剤できるが、長時間の作用を与えるのに十分な量の活性成分を含有するように、薬剤が十分に活性であることが好ましい。

本発明の医薬組成物では、薬剤は許容される味を有する形態であるかまたは味がないようなものであることが好ましい。本発明の医薬組成物は、口の障害に対して局部治療に活性な薬剤を投与するために特に指摘される。

他方、本発明の医薬組成物は、例えば胃腸系からの吸収が悪いとかまたは一次通過効果が高いとかの理由によつて、満足に経口投与できない薬剤を投与するために特に指摘される。

使用を検討した典型的な薬剤には、血管収縮剤、血管拡張剤、ベータ遮断剤、カルシウム拮抗<sup>質</sup>物、覚醒増強剤、抗片頭痛剤、鎮痛剤、利尿剤、局所麻酔剤、抗パーキンソン病剤、抗肥満剤、交感神経作用剤、利尿剤、抗ヒスタミン剤、興奮剤、抗高血圧症剤、抗生物質、抗炎症剤、筋緊張解消剤、中枢神経興奮剤、抗うつ剤、神経弛緩剤、トラン

(11)

3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)-1, 4-ジヒドロ-5-メトキシカルボニル-2, 6-ジメチル-3-ビリジニカルボン酸イソプロピルエステル、4-(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イル)-1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチルビリジン-3, 5-カルボン酸メチルエステル)が包含される。他方、薬剤はN-(1, 6-ジメチルエルゴリン-8 $\alpha$ -イル)-N', N'-ジメチルスルファミドが好ましい。薬剤は微粉化されていることが好ましく、また所望であれば、薬剤は薬理学的に許容される酸付加体であつてもよい。

本発明の医薬組成物は、他の親水性医薬添加剤(例、芳香剤、甘味剤、薬剤の不愉快な味をマスクするための他の剤、防腐剤など)を含有していてもよい。

本発明の医薬組成物は適宜所望の厚さを有してよい。非粘着層は厚さ約0.1~5mm(例、0.2~1.7mm)、粘着層は厚さ0.05~0.5mm(例、約0.08mm)を採用することが好ましい。本発明の

(13)

キライザー、抗攻撃剤、抗喘息剤、抗糖尿病剤、抗痙攣剤、プロラクチン抑制剤、強心剤、ホルモン剤が包含される。薬剤は局所活性または全身活性であつてよい。薬剤は例えば<sup>血</sup>管拡張剤硝酸塩であつてよい。本発明の医薬組成物は、薬剤が<sup>△</sup>麦角アルカロイド類(例、リセルグ酸部分が要すれば9, 10位で水素化されていてよい麦角環状ブチドアルカロイド)であるときに、特に興味ある驚くべき放出および生体内利用効率特性を与える。好ましい麦角アルカロイドはコデルゴクリンである。他方、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、プロモエルゴクリプチン、メチルリセルジドまたはメチルエルゴバシンであつてもよい。また、活性成分としてベータ遮断剤(例、ビンドロール、メビンドロールなど)を使用することも好ましい。他の好ましい薬剤としては、例えばジヒドロビリジン、カルシウム拮抗物質(例、4-(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-4-イル)-1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-ビリジン-3, 5-カルボン酸ジエチルエステル、4-(2, 1,

(12)

個々の医薬組成物は適宜に所望の形状と寸法を有してよい。長方形フィルム細片では丸味のコーナーを有する約1cm×3cmを採用することが好ましい。

本発明の医薬組成物は、ヨーロッパ特許公開第20777号および米国特許第4292999号に開示の如く製造されてよい。

本発明の細片状医薬組成物は、パッチ式または連続式の引抜法、溶融法、溶媒コーティング法またはスプレー法において常法に従い製造されてよい。各層は複数工程で形成されてよい。所望であれば、非粘着フィルム層は複数工程で形成されてよく、粘着層は最終工程として構成されてよい。

他方、粘着層を最初に形成し、非粘着フィルム層を粘着層上に形成してもよい。各層の形成法は、英国特許明細書第1510999号に記述の方法と類似の方法で実施されてよく、それには経口または経脈投与のための単一層ホイルが例示されている。簡単なパッチ法においては、フィルム層の成分を揮発性溶媒に溶解または懸濁して高粘度調

(14)

液を形成し、次いでこれを平坦面（例、シリコナイズガラス板）に広げればよい。当然、溶媒は、残留物が薬理学的に許容されるように選定すべきである。好適な溶媒としては、アセトンおよびエタノールが包含される。溶媒は室温または若干加熱温度で蒸発除去してよい。所望であれば、フィルム層は複数工程で形成する。水の如き適当な溶媒中の粘着層成分はフィルム層の上面に広げ、溶媒を蒸発させればよい。

得られるフィルムは次いで所望によりドライアイスで前処理して除去を容易にした後に、例えばヘラで除去する。次いでフィルムを細片に分割し、各細片を例えばアルミニウムホイル製の可撓性保護容器に詰めればよい。

本発明のある特定の医薬組成物における薬剤の好ましい量や濃度は、特に医薬組成物の放出特性、医薬組成物の寸法、薬剤の効力と特性および医薬組成物の使用時間に従って当然に変化する。

一般に、1日1回適用のバツカル医薬組成物では、薬剤の1日全体量の約0.1～1.0倍（例、1

115

2) H P C は米国ハーキュリー社製商品名「Klucel L F」のヒドロキシプロピルセルロースである。

3) トリアセチンはグリセリントリアセートである。

4) Na CMC は米国ハーキュリー社製商品名「7 M F」のナトリウムカルボキシメチルセルロースである。

5) レモンフレーバーは Tetrarome Aroma（液状）である。

6) エチルセルロースは米国ダウ社商品名「Ethocel」である。

各成分についての他の情報は、西ドイツ国オーレンドルフ在エディチオ・カンター出版「H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete」2版（1981年）および上記製造業者（例、ハーキュリー社製「Klucel brochure on Chemical and Physical properties」（1976年））から入手できる。

実施例1：コデルゴクリンフィルム細片

117

～1.0倍）を含有しておればよい。薬剤の量は医薬組成物当り50mg以下が好ましく、20mg以下がより好ましい。上述の如き麦角アルカロイドの場合には、適当量は約1～1.0mgである。薬剤はフィルム全体重量の約0.1～5%であることが適当であり、薬剤は非粘着層にあることが好ましい。

薬剤を本発明の医薬組成物全体に分散させるとき、薬剤の粒子大きさは50ミクロン以下が有利である。

使用時、本発明のバツカル医薬組成物は、粘着層によって特に大臼歯付近の歯ぐきの外側または内側に固定させる。本発明の医薬組成物は、喫煙、飲食時さえ一般にその場にとどまり、最小限の不便さを引き起こすにすぎないことが判明した。

次に実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。実施例中、

1) コデルゴクリンメシレート（Codergocrine mesylate）は微粉化されている。粒子サイズ<50μm直径。ピンドロールも同様に微粉化されている。

118

フィルムの組成：

| 成分 | 細片当り<br>(1×3cm) mg | 仕込量当り<br>g |
|----|--------------------|------------|
|----|--------------------|------------|

フィルム層

コデルゴクリンメシレート 1)

4.5 3.19

H P C 2) 186.9 156.76

トリアセチン 3) 60 50.174

FD+Cブルー62（着色剤）

0.24 0.21

粘着層

Na CMC 4)

|        |         |
|--------|---------|
| 47.9   | 40      |
| 299.54 | 250.434 |

製剤：

フィルム層成分の1回の仕込量を600mLのアセトン／エタノール（1：1）中で攪拌して、高粘稠混合物を形成した。この混合物を、ジメチルポリシロキサン／0-キシレン（1：10）で処理し240℃で5時間加熱し次いで冷却することによりシリコン処理したガラス板の表面に注ぐ。

118

ガラス板表面上方 3 mm の所でもってナイフで混合物を引きのばして平坦な層を形成した。混合物を 4 8 時間室温で乾燥して、フィルム層 (厚さ約 0.291 mm) を得た。

NaCMC 40% を水 1 L に溶かし、その溶液をフィルム層に適用し、乾燥して厚さ約 0.082 mm の粘着層を得た。得られたフィルムをドライアイスで処理して冷却し、次いでヘラで除去した。

このフィルムを丸味のある角を有する細片 1 cm × 3 cm (重量約 300 mg) に分断した。使用時には、バツカル細片を口の上部歯ぐきの外側に固定させた。

バツカル細片組成物を健康な検体 6 人に投与した。次の結果が得られた。

| 時間 (時) | 血漿 (ng/L)    | 尿 (用量の%)     |
|--------|--------------|--------------|
| 2      | 0.09 (±0.03) | —            |
| 4      | 0.26 (±0.06) | 0.09 (±0.03) |
| 6      | 0.33 (±0.08) | —            |
| 8      | 0.32 (±0.06) | 0.35 (±0.06) |
| 24     | 0.07 (±0.02) | 0.69 (±0.11) |

(19)

レモンフレーバー 5) — 1.26

実施例 3 : コデルゴクリンフィルム細片

次の組成を採用した。

| 成 分                | 細片当り<br>mg | 仕込量当り<br>g |
|--------------------|------------|------------|
| <u>粘 着 層</u>       |            |            |
| NaCMC 4)           | 32.6       | 80         |
| タートラジン (FD+Cイエロー5) | 0.4        |            |
|                    | 0.16       | 0.4        |
| <u>フ イ ル ム 層</u>   |            |            |
| HPC2)              | 381.64     | 936.3      |
| コデルゴクリンメシレート       | 4.5        | 11         |

製剤 :

粘着層成分の仕込量を 40% エタノール 2000 mL に溶かし、次いで混合物の半分量を実施例 1 と同様に処理したガラス板に広げ、実施例 1 と同様の方法で平坦な乾燥層を形成した。混合物の残量についてこの操作をくり返して、粘着フィルム層の厚さを増大させ、乾燥した。

フィルム層成分の仕込量を (まずコデルゴクリ

(21)

4 8 — 0.82 (±0.13)

以上のことから明らかな如く、充分な遅延が観察される。

実施例 2 : ビンドロールフィルム細片

実施例 1 と同様の方法にて、次の組成を有するビンドロール含有 300 mg バツカル細片を形成した。

| 成 分              | 細片当りの量 (mg) |       |
|------------------|-------------|-------|
|                  | a)          | b)    |
| <u>フ イ ル ム 層</u> |             |       |
| ビンドロール (遊離塩基)    | 5.6         | 4.74  |
| HPC2)            | 232.9       | 758.1 |
| エチルセルロース 6)      | —           | 948.2 |
| PEG200           | —           | 189.7 |
| ナトリウムサツカリ        | —           | 1.27  |
| レモンフレーバー 5)      | 1.5         | 1.27  |

粘 着 層

|                  |      |        |
|------------------|------|--------|
| NaCMC 4)         | 59.7 | 101.15 |
| タートラジン (FD+CNo5) | 0.3  | 0.07   |
| ナトリウムサツカリ        | —    | 0.64   |

(20)

ン次いで HPC) でアセトン/エタノール (1 : 1) 4200 mL に溶かし、この混合物の四分の一を粘着層上に広げ、実施例 1 と同様の方法でフィルム層を形成した (フィルムは一夜乾燥した)。この操作を混合物の残量を使用して 3 回くり返して、フィルムの厚さを増加させた。最終的にフィルムは 2 日間乾燥させた。

フィルム層をバツカル細片 (1 × 3 cm) に分断し、各々の重量は 418.90 mg、厚さは 1.1625 mm であった。

活性成分の放出速度 :

6 つの細片の各々を pH 5.8 リン酸塩緩衝液の攪拌溶液にさらし、緩衝液中へ放出された活性成分量を分光光度法で測定した。

| 時間 (分) | 放出 (%) | 標準偏差 (%) |
|--------|--------|----------|
| 15     | 4.6    | 0.8      |
| 30     | 6.4    | 0.8      |
| 60     | 11.4   | 1.5      |
| 120    | 19.8   | 3.5      |
| 180    | 29.2   | 3.6      |

(22)

|     |      |     |
|-----|------|-----|
| 240 | 36.8 | 6.0 |
| 300 | 45.8 | 6.1 |
| 360 | 54.1 | 8.4 |

上記から明らかな如く、単位時間当り約10%の活性成分の安定した放出が観察される。

#### 実施例4：ビンドロールフィルム細片

| 成分 | 細片当り | 仕込量当り |
|----|------|-------|
|    | mg   | g     |

#### 粘着層

|                          |      |     |
|--------------------------|------|-----|
| Na CMC 4)                | 32.6 | 80  |
| インジゴカルミン (FD+Cブルー No. 2) | 0.16 | 0.4 |

#### フィルム層

|             |        |       |
|-------------|--------|-------|
| H P C 2)    | 381.64 | 936.3 |
| ビンドロール (塩基) | 15     | 38.0  |

実施例3と同様の方法で、重量418.9mg、厚さ1.625mmのバツカル細片を製造した。

活性成分の放出速度 (実施例3と同じ方法による) :

(23)

細片の生体内利用効率は、通常錠剤のその約65%であった。

#### 実施例5：ビンドロールフィルム細片

組成 :

| 成分 | 細片当り       | 仕込量当り |
|----|------------|-------|
|    | (1×3cm) mg | g     |

#### フィルム層

|                |        |       |
|----------------|--------|-------|
| ビンドロール (遊離塩基体) | 15     | 38    |
| H P C 2)       | 371.95 | 936.3 |

#### 粘着層

|               |      |     |
|---------------|------|-----|
| Na CMC 4)     | 31.8 | 80  |
| FD+Cブルー No. 2 | 0.15 | 0.4 |

製剤 :

実施例3と同様の方法で、粘着層成分の仕込量を40%エタノール3000mlに溶かし、その半分量を使用して寸法10×20のガラス板に未乾燥厚さ約1.3mmのフィルムを形成した。該ガラス板を40℃で乾燥し、残量を適用して、フィルム層を再び40℃で乾燥した。

フィルム層成分の仕込量をアセトン/エタノール

(25)

| 時間 (分) | 放出 (%) | 標準偏差 (%) |
|--------|--------|----------|
| 15     | 10.9   | 0.6      |
| 30     | 13.9   | 0.9      |
| 60     | 19.3   | 1.4      |
| 120    | 27.8   | 2.2      |
| 180    | 35.9   | 2.8      |
| 240    | 44.8   | 3.9      |
| 300    | 51.9   | 5.3      |
| 360    | 59.6   | 6.7      |

単位時間当り約10%の活性成分の安定した放出が観察される。

臨床試験 :

15mgバツカル細片と15mg通常錠剤を使用し、6人の健康な検体について入れ換え試験を行った。バツカル細片については、ビンドロールが血漿中で検出される前まで1~2時間の遅れがあった。

加えて、血漿中での薬剤の最大量は、通常錠剤よりも充分に遅れて達成した。血漿中の薬剤量のAUC (曲線下面積) によつて示されるバツカル

(24)

ル (1:1) 4200mlに激しく攪拌しながら溶かし、混合物の四分の一を粘着層に適用して未乾燥厚さ1.3mmの層を形成し、該層を40℃で24時間乾燥した。この操作を残量を用いて3回くり返して、フィルムの厚さを増加させた。得られた2層フィルムをガラス板から除去し、厚さ1.58mm、平均重量383.8mgの卵形細片 (1×3cm) に分断した。

得られたバツカル細片を各別にアルミニウムホイルでシールした。

インビトロにおける活性成分の放出速度 :

実施例3と同様の方法で測定した。

| 時間 (分) | 放出 (%) |
|--------|--------|
| 30     | 13.6   |
| 60     | 20.2   |
| 120    | 30.5   |
| 180    | 38.6   |
| 240    | 46.1   |
| 300    | 54.2   |
| 360    | 61.6   |

(25)



臨床試験：

4人の健康な検体で入れ換え試験を行った。検体には、25mg錠剤または平均13mgビンドロール含有（分析測定結果）のバツカル細片を与え、後者は口の内部の大白歯付近の歯ぐきに適用させた。血液試料を投与後1/4, 1/2, 1, 1 1/2, 2, 3, 4, 6, 8, 11, 24時間後に採取し、ビンドロールの分析に付した。投与後72時間までの尿を採取した。

次の結果が得られた。

|                                | 錠 剤          | バツカル細片       |
|--------------------------------|--------------|--------------|
| Cmax (ng mL <sup>-1</sup> )    | 47.2 ± 7.7   | 30.1 ± 3.7   |
| Tmax (h)                       | 0.63 ± 0.13  | 4.25 ± 0.63  |
| AUC0-24 (ng mL <sup>-1</sup> ) | 276.3 ± 47.3 | 275.0 ± 52.6 |
| 尿除去 (%)                        | 35.90 ± 5.73 | 24.07 ± 4.03 |

(AUC = 曲線下面積)

ビンドロールの比較可能な全吸収は錠剤とバツカル細片の両者で得られるが、バツカル細片調剤がビンドロール放出の遅延を示した。

27)